Aus der Dermatologischen Univ.-Poliklinik Göttingen
Direktor: Professor Dr. Krantz

Experimentelle Untersuchungen über die Ausbreitung der epidermidalen Allergie an Meerschweinchen

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Josef Rustemeyer
aus Riesel/Kr. Höxter

am 13. November 1939

Göttingen 1940

Satz und Druck der Dieterichschen Univ.-Buchdruckerei (W. Fr. Kaestner)

Berichterstatter: Professer Dr. Krantz
Dekan: Professor Dr. Stich
Tag der mündlichen Prüfung: 30. Dezember 1940

Meinen Eltern gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154001_0499

Vor mehr als drei Jahrzehnten hat v. Pirquet den Begriff der Allergie in die medizinische Wissenschaft eingeführt und seinen Umfang und Inhalt als die „klinische Änderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus in zeitlicher, quantitativer und qualitativer Beziehung" umrissen und bezeichnet. Seither hat dieser Allergiebegriff auf fast allen Gebieten der Medizin eine immer bedeutendere Rolle gespielt. In unübersehbarer Fülle wurden tierexperimentelle Untersuchungen angestellt und auf ihren Ergebnissen Theorien aufgebaut, um zu klaren Erkenntnissen über das Wesen der Allergie mit der Fülle der vielseitigen Vorgänge und Erscheinungsformen zu gelangen.

Statt auf die hier herrschenden Theorien, die im Laufe der Zeit die Forschung aufgebaut hat, und die in vielen Arbeiten niedergelegten Begriffe ausführlicher einzugehen, soll sich die Arbeit darauf beschränken, in möglichst einfacher, tierexperimenteller Untersuchung Klarheit in Teilfragen dieses großen Gebietes zu bringen und zu grundlegenden Erkenntnissen auf einem beschränkten Gebiet, nämlich dem der „rein epidermidalen Allergie" zu gelangen, die der weiteren Forschung dienlich sein können.

Erst in neuerer Zeit ist H. Th. Schreus mit einer, auf Grund seiner angestellten Forschung entwickelten, neuen Vorstellung vom Wesen der Allergie der Epidermis hervorgetreten.

Ausgehend von der noch herrschenden Strittigkeit der Einordnung dieser rein epidermidalen Allergien, ob dabei lokal beschränkte oder aber die Gesamtheit der Körperzellen betreffende Veränderungen stattfinden, kommt Schreus in seiner Arbeit[1] nach Erwähnung und Betrachtung der For-

1) Schreus: Beziehungen der Idiosynkrasie zur anatomischen Struktur der Epidermis, in Kli. Wo., 1938 Nr. 34.

schungen und Ergebnisse zur Zusammenfassung der bisherigen Anschauungen und zu dem Schluß, daß nach seiner Ansicht und den von ihm angestellten Versuchen es noch keineswegs erwiesen ist, daß bei allen epithelialen Allergien tatsächlich eine totale Sensibilisierung des Körpergewebes vorliegt.

Vielmehr glaubt er, neben der Möglichkeit einer partiellen, lokalen Sensibilisierung, örtlich begrenzt an der Stelle des Kontaktes, und einer totalen Sensibilisierung der Gewebe noch eine dritte Möglichkeit annehmen zu können, nämlich die totale Organsensibilisierung, die sich z. B. auf die Epidermis (einschließlich der Schleimhaut) beschränkt.

Für das Zustandekommen der partiellen, der totalen und der organ-totalen Sensibilisierung hält er wiederum zwei Wege für möglich:

a) das Antigen bewirkt unmittelbar an den Zellen des Kontaktes Sensibilisierung, eine örtlich begrenzte Überempfindlichkeit, wie sie praktisch aber nicht vorkommt (Schreus),

b) bei örtlich begrenztem Kontakt tritt Allgemeinsensibilisierung des betreffenden Organs oder des gesamten Körpers ein, also der übliche Vorgang.

Hierbei kann wiederum

1. das Allergen vom Orte des Kontaktes aus durch Resorption zur Antigensättigung im Saftstrom des Körpers führen und die Sensibilisierung allgemein machen, die sich in jeder einzelnen Zelle aktiv abspielt,
2. die aktive Sensibilisierung auf den Ort des Kontaktes beschränkt bleiben, aber eine Antikörpersättigung durch den Saftstrom zu allen Zellen, also eine Aktiv-Passiv-Sensibilisierung stattfinden, wie denn auch diese Art der Ausbreitung bis zur Organ- und Totalsensibilisierung der allgemeinen Vorstellung entspricht,
3. könnte, wie Schreus erstmalig behauptet, eine Organsensibilisierung dadurch entstehen, daß die aktive Sensibilisierung zwar örtlich auf den Bezirk der Antigenberührung beschränkt bleibt, sich von dort aber durch unmittelbaren Kontakt von Zelle zu Zelle, also unter Umgehung des Saftstromes ausdehnt.

Die unter 1. u. 2. geschilderten Möglichkeiten sind schon mehrfach, wenn auch unter großen methodischen Schwierigkeiten und mit wenig befriedigenden Ergebnissen, durch Antikörper- bezw. Antigennachweis im Serum experimentell erforscht worden.

Der dritte Weg ist nun von Schreus durch Beobachtung von isolierten, aus dem Gesamtepithel herausgetrennten Hautinseln bei eintretender Sensibilisierung geprüft worden:

In einer als relativ einfach bezeichneten Versuchsanordnung, über die ausführliche Mitteilungen durch Schreiber und Müller wohl angekündigt, aber m. E. bisher nicht erschienen sind, wurden bei Meerschweinchen auf dem Rücken Hautinseln durch tiefe, breite Umschneidung aus dem Verband des übrigen Epithels herausgetrennt. Auf der übrigen Haut wurde dann durch Pinselung mit Dinitrochlorbenzollösung eine Sensibilisierung herbeigeführt, die durch Testung an genügend entfernter Stelle gesichert war. Darauf wurden die Hautinseln ebenfalls getestet. Zur Gegenprobe wurde in paralleler Versuchsreihe der umgekehrte Weg beschritten, indem die isolierten Bezirke sensibilisiert und die übrige Haut getestet wurde. Das Ergebnis dieser Untersuchungen wird als eindeutig geschildert, daß bei Behandlung der zusammenhängenden Haut diese sehr schnell sensibilisiert wurde, die Inseln aber ihre normale Reaktionsfähigkeit behielten; im umgekehrten Versuch seien nur die Hautinseln allergisch geworden und die übrige Haut habe normal reagiert.

Daraus ergibt sich nach Schreus die Folgerung:

Es kommt weder eine Antigensättigung noch eine Antikörpersättigung in Frage, da sonst auch die ausgetrennten Bezirke, genau wie die übrige Haut, hätten überempfindlich sein müssen, sondern: entgegen den bisherigen Vorstellungen über die Ausbreitung der Sensibilisierung bei epidermidaler Allergie, eine Ausbreitung durch Kontakt von Zelle zu Zelle in der Epidermis, deren letzter Weg in seinen Einzelheiten allerdings noch unter dem Gesichtspunkte der anatomischen Besonderheit dieses sensibilisierten Organs zu erforschen wäre.

Angeregt durch das Ergebnis dieser beschriebenen Forschungen, und interessiert an der Berechtigung dieser neuen Anschauung, habe ich als Beitrag zu den bisherigen Erkenntnissen über die Ausbreitung der Sensibilisierung der Epidermis eine Vergleichsversuchsreihe angestellt:

Es wurden Meerschweinchen durch Behandlung mit Ursol, einem Farbstoff, der bekanntlich in der Pelzfärbeindustrie benutzt wird und dort nach Mayer[1] bei den damit beschäftigten Arbeitern häufig sogen. Gewerbeallergien hervorgerufen hat, ebenfalls sensibilisiert und zwecks Klärung dieser Fragen daraufhin beobachtet. Es handelt sich bei dem hier verwendeten Mittel, dem Ursol, um einen chemischen Stoff der Gruppe der Chinon-Körper bildenden Amine, ein salzsaures Para-phenylendiamin, das bei Berührung mit den Eiweissubstanzen des Organismus zu dem dann als Antigen wirkenden Chinondiimin oxydiert. Es wurde hier deswegen verwandt, weil seine chemische Struktur bekannt und seine Wirkungsweise schon eingehend von Mayer aus sozialhygienischen Gründen untersucht und beobachtet worden ist; weil es außerdem aber sich besser als andere bekannte und erprobte Antigene zur Erzeugung einer Überempfindlichkeit im Sinne einer ekzematösen, wie sie hier erstrebt wird, eignet.

Fußend auf den Versuchen über Ursolsensibilisierung an Meerschweinchen und deren Methodik von Marquardt[2] wurden zunächst Vorversuche angestellt, um Technik, Eintreten, Verlaufs- und Erscheinungsformen der Sensibilisierung mit diesem Stoffe eingehend studieren und für die Hauptversuche verwerten zu können:

Es wurden zunächst einige Tiere vorsichtig am Bauch rasiert, unter möglichster Schonung der Haut. Erst als alle unvermeidbaren künstlichen Verletzungen abgeheilt waren, wurden die Tiere an dieser umschriebenen Stelle von der Größe eines Dreimarkstückes mit 30 %iger Ursolvaseline alle 24 Stunden je 20 Sekunden lang mittels einer Reagenzglaskuppe eingerieben. Diese Behandlung wurde solange fort-

1) Mayer: Arch. f. Dermatologie, Bd. 163, 223 (1931).
2) Marquardt: Arch. f. Dermatologie, Bd. 171 S. 430, 1935.

gesetzt, bis an dieser Stelle eine deutliche Dermatitis mit Rötung, Infiltrat und Krustenbildung feststellbar war. Dieser Zustand trat, mit erklärlichen Übergängen hinsichtlich der Zeit und Intensität bei den einzelnen Tieren, am 8. und 9. Tage allgemein ein. Sodann wurde an einer vom Ort der ersten Behandlung genügend weit entfernten Hautstelle ebenfalls rasiert und die Haut einmalig mit Ursol behandelt. Nach 24—30 Stunden zeigte sich bei allen Tieren eine deutliche Rötung und Infiltration, nach 48 Stunden sogar leichte Krustenbildung; also waren alle Tiere auf der gesamten Epidermis ursolempfindlich geworden.

Zur experimentellen Prüfung der Frage über die Möglichkeit der Ausbreitung solcher Sensibilisierung der Epidermis durch Kontakt von Zelle zu Zelle wurde dann eine Versuchsreihe von zehn Meerschweinchen angestellt und folgendermaßen durchgeführt:

Bei den Tieren wurde in Äthernarkose und unter aseptischen Operationsbedingungen auf der gut rasierten Haut auf dem Rücken kreisrunde Hautschnitte tief bis auf die Faszie geführt, so daß Hautinseln von der durchschnittlichen Größe von 4 cm Durchmesser und 12,5 cm^2 Inhalt von dem übrigen Epithelverband der Epidermis getrennt wurden. Es wurde dann durch zeitweise eingelegte Gazestreifen und durch alle 2—3 Tage wiederholte Schnitte und erneutes Heraustrennen von Gewebe dafür gesorgt, daß keine epitheliale Zellverbindung mit der restlichen Haut bestand. Währenddessen wurde genau wie bei den geschilderten Vorversuchen bei der Hälfte der Tiere am Bauch die Sensibilisierung der Haut durch tägliche Ursoleinreibung hervorgerufen, die in der erwarteten Zeit von 8—9 Tagen mit wenig unterschiedlicher Intensität bei den einzelnen Tieren auftrat. Bei den restlichen Tieren wurde die Hautinsel in gleicher Weise vorsichtig mit Ursol behandelt, bis ebenfalls die gleiche Reaktion und eindeutige Überempfindlichkeit auftrat. Es wurde streng darauf geachtet, daß der sensibilisierende Stoff nicht auf die jeweils isolierten Bezirke übergreifen konnte, sowie durch Isolierung der Tiere selbst die gegenseitige Übertragung ausgeschaltet. Es wurde vermieden, an den Lebensbedingungen und der Art der Wartung und Ernährung der Tiere während

der gesamten Zeit der Versuche und Beobachtungen etwas zu ändern.

Als bei allen Tieren die erreichte Überempfindlichkeit mit Rötung, Infiltration und Krustenbildung sichtbar war, wurde nach einigen Tagen durch einmalige Ursolbehandlung getestet:

Bei den Tieren mit sensibilisierter Hautinsel wurde an einer umschriebenen Stelle der übrigen Haut, genügend entfernt von der Hautinsel, einmalig mit Ursol behandelt; ebenso wurde umgekehrt bei den übrigen Tieren, deren Haut überempfindlich geworden war, jeweils die Insel getestet.

Nach 24 bezw. 48 Stunden, also nach einmaliger Behandlung zeigten sich folgende Ergebnisse:

1. ♀, braun; sensibilisiert auf der Hautinsel:
   Test angelegt am 27. VI. (ds. Js.)
   Beobachtung am 28. VI.:
   Insel: positiv
   Übrige Haut: negativ.
   Beobachtung am 29. VI.: keine Veränderung.
   Ergebnis: Sensibilisierung hat nicht übergegriffen.

2. ♂, gelb-schwarz; sensibilisiert auf der Hautinsel:
   Test angelegt am 27. VI.
   Beobachtung am 28. VI.:
   Insel: positiv
   Übrige Haut: negativ.
   Beobachtung am 29. VI.: keine Veränderung.
   Ergebnis: Sensibilisierung hat nicht übergegriffen.

3. ♀, weiß; sensibilisiert auf der Hautinsel:
   Test angelegt am 27. VI.
   Beobachtung am 28. VI.:
   Insel: positiv
   Übrige Haut: negativ.
   Beobachtung am 29. VI.: keine Veränderung.
   Ergebnis: Sensibilisierung hat nicht übergegriffen.

4. ♂, schwarz; sensibilisiert auf der Hautinsel:
   Test angelegt am 27. VI.
   Beobachtung am 28. VI.:

Insel: positiv
Übrige Haut: schwach positiv.
Beobachtung am 29. VI.:
Übrige Haut: positiv!
Ergebnis: Sensibilisierung ist von der Insel auf die übrige Haut übergegangen.

5. ♂, grau-weiß; sensibilisiert auf der Hautinsel:
Test angelegt am 27. VI.
Beobachtung am 28. VI.:
Insel: positiv
Übrige Haut: schwach positiv.
Beobachtung am 29. VI.:
Übrige Haut: positiv.
Ergebnis: Sensibilisierung ist von der Insel auf die übrige Haut übergegangen.

6. ♀, braun; sensibilisiert am Bauch:
Test angelegt am 27. VI.
Beobachtung am 28. VI.:
Bauch und übrige Haut: positiv
Insel: negativ
Beobachtung am 29. VI.: keine Veränderung.
Ergebnis: Sensibilisierung hat nicht übergegriffen.

7. ♀, braun; sensibilisiert am Bauch:
Test angelegt am 27. VI.
Beobachtung am 28. VI.:
Bauch und übrige Haut: positiv
Insel: negativ
Beobachtung am 29. VI.: keine Veränderung.
Ergebnis: Sensibilisierung hat nicht übergegriffen.

8. ♂, braun-weiß; sensibilisiert am Bauch:
Test angelegt am 27. VI.
Beobachtung am 28. VI.:
Übrige Haut: positiv
Insel: negativ
Beobachtung am 29. VI.: keine Veränderung.
Ergebnis: Sensibilisierung hat nicht übergegriffen.

9. ♂, braun-weiß; sensibilisiert am Bauch:
Test angelegt am 27. VI.

Beobachtung am 28. VI.:
Übrige Haut: positiv
Insel: negativ
Beobachtung am 29. VI.: keine Veränderung.
Ergebnis: Sensibilisierung hat nicht übergegriffen.

10. ♀, grau-weiß; sensibilisiert am Bauch:
Test angelegt am 27. VI.
Beobachtung am 28. VI.:
Übrige Haut: positiv
Insel: schwach positiv!
Beobachtung am 29. VI.:
Insel: positiv!
Ergebnis: Sensibilisierung ist von der übrigen Haut auf die Insel übergegangen!

Betrachten wir, wie es die vorausgeschickten Protokollauszüge über die Versuche angeben, zunächst einmal die Tiere Nr. 1—5, also alle diejenigen, bei welchen auf den isolierten Hautinseln eine künstliche Sensibilisierung hervorgerufen war:

Bei Nr. 1, 2 und 3 zeigte das Ergebnis der Testung an der übrigen Haut, daß diese die Überempfindlichkeit, wie sie die Insel besaß, nicht angenommen hatte.

Dagegen zeigten die Tiere Nr. 4 und 5, die ebenfalls auf der Hautinsel sensibilisiert worden waren und dort sehr deutlich reagiert hatten, bei der Testung der übrigen Haut schon nach 24 Stunden eine angedeutete, nach Verlauf von weiteren 24 Stunden eine deutliche Reaktion mit Rötung und Infiltrat.

Bei der anderen Gruppe der Versuchsreihe, den Tieren Nr. 6, 7, 8, 9 und 10, war, wie das Protokoll besagt, die übrige Haut künstlich sensibilisiert worden. Bei der vorgenommenen Testung erwiesen sich die ausgesparten Inseln als unempfindlich, jedoch mit Ausnahme des Tieres Nr. 10. Hier zeigte die Testung, daß auch die ausgesparte Insel nach 24 Stunden schwach positiv, nach Verlauf von weiteren 24 Stunden deutlich positiv allergisch war.

Es sprechen also die Ergebnisse der beiden Gruppen der Tiere Nr. 1, 2 und 3 und der Tiere Nr. 6, 7, 8 und 9 dafür,

daß nach der Theorie von Schreus tatsächlich die Ausbreitung der Sensibilisierung bei dieser beschriebenen epidermidalen Allergie vor dieser, durch Heraustrennen des verbindenden epidermalen Gewebes künstlich gesetzten Grenze Halt machen muß, da ja eine Antigensättigung oder eine Antikörpersättigung mittels des Saftstromes und eine dadurch denkbare Ausbreitung wegfallen soll.

Dabei muß noch erwähnt werden, daß die Tiere Nr. 1, 2 und 3 nur eine mäßig starke Reaktion bei der Sensibilisierung der zunächst behandelten Hautinseln gezeigt hatten; die Tiere Nr. 6, 7, 8 und 9 hatten ebenfalls bei der künstlich erreichten Sensibilisierung ihrer übrigen Haut nicht stark reagiert. Bei beiden Gruppen war die Überempfindlichkeit auf den entsprechenden abgetrennten Hautbezirk nicht übergegangen.

Bei den restlichen Tieren, Nr. 4, 5 und 10, hatten sich bei der Sensibilisierung schon primär sehr starke Reaktionen mit starker Rötung, Infiltrat und Krustenbildung gezeigt; die Testung ergab dann, daß nach 24 Stunden, spätestens nach 48 Stunden eine deutliche Sensibilisierung des entsprechenden abgetrennten Hautbezirkes stattgefunden hatte.

Also bleibt in den zuerst genannten, an Zahl überwiegenden Fällen, entsprechend den Ergebnissen und der darauf fußenden Theorie von Schreus, die Ausbreitung der Allergiebereitschaft über die, das Epithel unterbrechenden Hautschnitte hinweg, aus. Doch muß in den restlichen drei Fällen, wo trotzdem die Überempfindlichkeit die gesamte Epidermis erfaßt hat, noch ein anderer Weg für die Ausbreitung, außer durch Kontakt von Zelle zu Zelle, gangbar sein — der durch diese Versuchsreihe natürlich nicht gezeigt werden konnte — das alles gesehen unter der wichtigen Voraussetzung, daß bei der geübten Sorgfalt keine Zellverbindung der isolierten Teile der Epidermis bestanden und keine, wenn auch nicht beobachtete, anderweitige Übertragung stattgefunden hat.

Im Anschluß daran sei gleich ein kritisches Wort zu dieser Methode und ihrer Technik und den dabei aufgetretenen Schwierigkeiten gesagt:

Die Tiere wurden selbstverständlich isoliert gehalten, um zunächst schon die gegenseitige Übertragung des verwen-

deten Mittels an unerwünschte Körperstellen auszuschalten. Doch ist es durchaus denkbar, daß trotzdem noch die Wände der Stallungen oder die Spreu und das Gräserfutter zum Träger und Überträger kleinster Teile des sensibilisierenden Stoffes geworden sein können, ohne daß man diese Möglichkeit hätte völlig ausschalten können. Um die Übertragung durch Kratzen mit den Extremitäten unmöglich zu machen, wurde als Ort für die anzulegenden Hautinseln mit Erfolg die Stelle des Rückens in Höhe der Schulterblätter gewählt. Denkbare Einflüsse durch veränderte äußere Lebensbedingungen und wechselnde Futterart wurden ebenfalls ausgeschaltet.

Weit größere Schwierigkeiten bereitete die Notwendigkeit, bei dem bekanntlich außerordentlich schnellen und starken Regenerationsvermögen der Tiere, keine Epithelverbindung über den Schnittstellen aufkommen zu lassen; deshalb wurden die Tiere bis zu fünfmal nachoperiert. Außerdem wurde versucht, in die klaffenden Schnitte Verbandstreifen einzulegen und dadurch eine direkte Zellverbindung unmöglich zu machen. Jedoch wurden diese trennenden Gazestreifen wie auch alle anderen, zu deren Befestigung angelegten Verbände von den Tieren mit größter Anstrengung durch abstreifende Bewegungen entfernt.

Es müßte bei etwa noch folgenden ergänzenden Versuchen vor allem darauf geachtet werden, daß neben der, wenn möglich vollkommenen Ausschaltung der weiter oben erwähnten denkbaren Fehlerquellen auch größte Vorsicht bei der Anwendung des betreffenden Stoffes geübt wird, um Übertragung des sensibilisierenden Mittels durch überschüssige Mengen auf ungewollte Bezirke der Umgebung zu vermeiden.

Bei zusammenfassender und abschließender Betrachtung dieser Ergebnisse kann gesagt werden, daß die Versuchsergebnisse von Schreus und die daraus folgernden Erkenntnisse wichtige Neuerungen in der Vorstellung vom Wesen der epidermidalen Allergie darstellen, daß vor allem die bisher üblichen Vorstellungen über die Ausbreitung der Sensibilisierung nicht mehr dem heutigen Stande unseres Wissens auf diesem Gebiete völlig entsprechen.

Es ist das nämliche Ergebnis also, das auch in den hier berichteten experimentellen Untersuchungen und Beobachtungen über die Ausbreitung der epidermidalen Allergie an Meerschweinchen gezeigt, wenn auch die Eindeutigkeit des Experimentes nicht mit 100 %iger Sicherheit bewiesen werden konnte. Der Grund dafür wird in der nicht absoluten Sicherheit dieser Methode und in der erwähnten Möglichkeit von vielleicht nie völlig ausschaltbaren Fehlerquellen zu suchen sein.

Lebenslauf

Am 13. November 1914 wurde ich als Sohn des Bauern Anton Rustemeyer und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Günther, zu Riesel, Kr. Höxter geboren. Mit sechs Jahren besuchte ich die Volksschule in meiner Heimat, vom zehnten Lebensjahr ab die Rektoratschule in Brakel. Nach weiterem, vierjährigen Besuch des Gymnasiums zu Warburg i. Westf. legte ich an der gleichen Anstalt im Frühjahr 1934 die Reifeprüfung ab.

Meiner Arbeitsdienstpflicht genügte ich den folgenden Sommer über im Lager 1/204 Staumühle, um dann erstmalig im Wintersemester 34/35 die Universität Göttingen als Medizinstudent aufzusuchen. Nach weiteren Semestern an den Universitäten Königsberg, München und Berlin war ich in den Semestern seit 1938 wieder in Göttingen immatrikuliert und begann dort am 15. Juli 1939 mit dem Staatsexamen. Bei Ausbruch des Krieges mußte ich durch Eintritt in die Wehrmacht die Prüfung unterbrechen; seit dem 8. September 1939 bin ich im Besitze meiner Bestallung als Arzt.